

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2002-518386

(P2002-518386 A)

(43) 公表日 平成14年6月25日(2002. 6. 25)

(51) Int. C1.⁷
C 0 7 D 401/04
413/04
417/04
473/00

識別記号

F I
C 0 7 D 401/04
413/04
417/04
473/00

テーマコード^{*} (参考)
4C063

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全33頁)

(21) 出願番号 特願2000-554721(P2000-554721)
(86) (22) 出願日 平成11年6月16日(1999. 6. 16)
(85) 翻訳文提出日 平成12年12月6日(2000. 12. 6)
(86) 国際出願番号 PCT/US99/13521
(87) 国際公開番号 WO99/65896
(87) 国際公開日 平成11年12月23日(1999. 12. 23)
(31) 優先権主張番号 60/089,846
(32) 優先日 平成10年6月19日(1998. 6. 19)
(33) 優先権主張国 米国(USA)

(71) 出願人 イーライ・リリー・アンド・カンパニー
E L I L I L L Y A N D C O M P A
N Y
アメリカ合衆国46285インディアナ州 イ
ンディアナポリス市、リリー・コーポレイ
ト・センター
(72) 発明者 ピンセント・パトリック・ロシコ
アメリカ合衆国46250インディアナ州イン
ディアナポリス、ヘイワード・プレイス4
107番
(74) 代理人 弁理士 青山 葦 (外2名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】ヘテロアリール化合物の製造

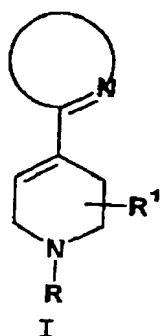
(57) 【要約】

本発明は、4-ヘテロアリール-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン類および4-ヘテロアリールピペリジンの製造方法を提供する。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 式I:

【化1】



(式中、R¹はC₁—C₄アルキルまたは窒素保護基であり、R²は水素またはC₁—C₆アルキルである)

のヘテロアリールー1, 2, 3, 6—テトラヒドロピリジンの製造方法であって

式II:

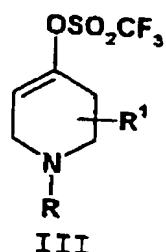
【化2】



(式中、ハライドはクロロ、ブロモまたはヨードである)

のヘテロアリールハライドを、適当な反応媒体中で、パラジウム触媒、ヘキサ(C₁—C₆アルキル)ジスズおよび塩化リチウムの存在下に、式III:

【化3】

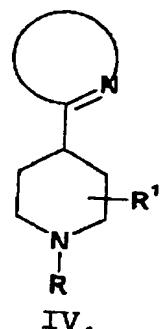


のトリフレートと反応させることを含む方法。

【請求項2】 ハライドがクロロである請求項1に記載の方法。

【請求項3】 式Iのヘテロアリールー1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジンを還元して、式IV：

【化4】



のヘテロアリールピペリジンを得ることを更に含む請求項1または2に記載の方法。

【請求項4】 R¹が窒素保護基である場合、窒素保護基の除去を更に含む請求項1～3のいずれかに記載の方法。

【請求項5】 パラジウム触媒がテトラキス(トリフェニルホスфин)-パラジウム(0)である請求項1～4のいずれかに記載の方法。

【請求項6】 ヘキサ(C₁～C₆アルキル)ジスズがヘキサメチルジスズである請求項1～5のいずれかに記載の方法。

【請求項7】 適当な反応媒体がジオキサンである請求項1～6のいずれかに記載の方法。

【請求項8】 R¹が窒素保護基である請求項1～7のいずれかに記載の方法。

【請求項9】 塗素保護基がtert-ブロキシカルボニルである請求項8に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

4-アリールピペリジン類および4-アリール-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピペリジン類はさまざまな薬理学的活性を示すことが知られている。ピペリジニルインドール類およびテトラヒドロピペリジニルインドール類はセロトニン5-HT₁様受容体のアゴニストであり（Baker等、米国特許第5, 298, 520号）、5-HT₁、5-HT_{1A}および5-HT₂受容体に親和性を有することが知られている（Taylor等、Molecular Pharmacology, 34, 42-53 (1988)）。或るピペリジニルベンゾチオフェン類はセロトニン5-HT₂アンタゴニストであることが知られている（Watanabe等、Journal of Heterocyclic Chemistry, 30, 445 (1993)）。さらに、或る4-アリール-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピペリジン類および4-アリールピペリジン類は、セロトニン再取り込の阻害剤であることがAudia等により教示されている（WO 97/47302）。

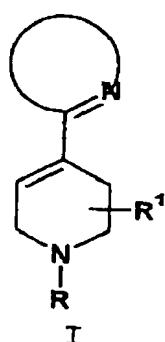
【0002】

この種の分子は、適当なアリールの基質を4-ピペリドンまたはピペリドンエノレート誘導体とカップリングさせることにより一般に得られる。そのようなカップリングのペアには、4-ピペリドンとのアリールアニオン、またはパラジウム触媒存在下でのエノールトリフレートとのアリールボロン酸が含まれる。これらの方法は多くの誘導体を提供するが、ヘテロアリール部分に対する連結点が窒素原子に隣接する場合にはこれらの化合物を製造することは困難であるか、または不可能であった。本発明はこれらのヘテロアリール-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピペリジン類およびヘテロアリールピペリジン類の製造方法を提供する。

【0003】

本発明は、式I：

【化5】



(式中、R¹はC₁—C₄アルキルまたは窒素保護基であり、そしてR²は水素またはC₁—C₆アルキルである)

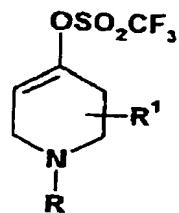
のヘテロアリールー1, 2, 3, 6—テトラヒドロピリジンの製造方法を提供し、その方法は、式II:

【化6】



のヘテロアリールハライドを、式III:

【化7】



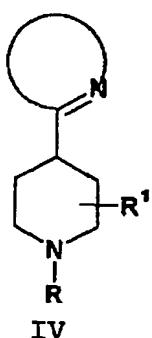
III

のトリフレートと、適当な反応媒体中でパラジウム触媒、ヘキサ(C₁—C₆アルキル)ジスズおよび塩化リチウムの存在下に反応させることを含む。

【0004】

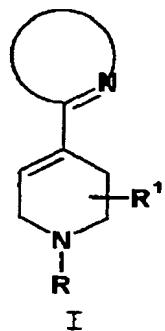
本発明は、式IV:

【化8】



のヘテロアリールピペリジンの製造方法をも提供し、その方法は、式I：

【化9】



のヘテロアリール-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジンを還元することを含む（式中R¹はC₁-C₄アルキルまたは窒素保護基であり、そしてR²は水素またはC₁-C₆アルキルである）。

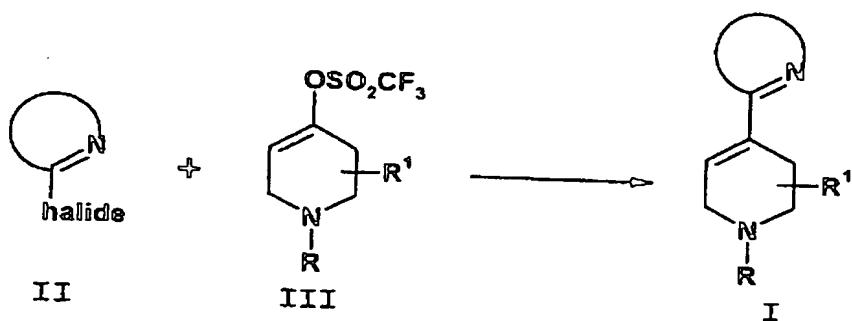
【0005】

本発明は、R¹が窒素保護基である式Iおよび式IVの化合物を脱保護して、対応する2級アミンを得ることを更に含む方法をも提供する。

【0006】

本発明は、以下の式：

【化10】



(式中、ハライドはクロロ、ブロモまたはヨードであり；R¹はC₁—C₄アルキルまたは窒素保護基であり；そしてR²は水素またはC₁—C₆アルキルである)によって一般的に示される変換に有用である。本発明の方法は、適当な溶媒中で、パラジウム触媒、ヘキサ(C₁—C₄アルキル)ジスズおよび塩化リチウムの存在下に、適当なヘテロアリールハライド(II)を適当なトリフレート(III)と反応させることによって行う。反応が完了したら、生じたテトラヒドロピリジン(I)を標準的な抽出および濾過により単離する。所望なら、そのテトラヒドロピリジン生成物を、適宜クロマトグラフィーまたは再結晶によって更に精製してもよい。反応物を混合する順序および方法は重要でなく、便宜的に変更してもよいが、パラジウム触媒は反応混合物に最後に加えるのが好ましい。

【0007】

本発明の方法を用いる反応は、選択した反応媒体の還流温度で好ましくは行う。便利であるか又は望ましいなら、反応を還流温度以下で行ってもよい。当業者は温度が低下するに応じて、反応速度は典型的には小さくなることを理解するであろう。

【0008】

本発明の方法に有用なヘテロアリールハライド(II)のヘテロアリール部分は、ハライド原子を有するs p²混成炭素原子に隣接した、少くとも1個のs p²混成窒素原子を含むヘテロ環式の環として特徴づけられる。s p²混成炭素原子は、s p²混成軌道を用いて、それが結合する3個の原子と結合を形成する原子である。同様に、s p²混成窒素原子は、s p²混成軌道を用いて、それが結合する2個の原子と結合を形成する原子である。これらのs p²混成軌道は1つの2s電子及び2つの2p電子の混成から生じる(March, Advanced Organic Chemis

try, 第3版, 6-9 頁, John Wiley and Sons, New York, NY)。

【0009】

そのヘテロ環式の環は、孤立した環であってもよく、他の環系に融合していてもよい。そのヘテロ環式の環は、必要な反応性が存在し、置換基が反応を妨害しない限り、置換されていてもよい。本発明の方法に有用な基質であるヘテロアリール部分には、ピラゾール-3-イル、イミダゾール-2-イル、イミダゾール-4-イル、ピリジン-2-イル、ピリミジン-2-イル、ピリミジン-4-イル、ピリミジン-6-イル、ピリダジン-3-イル、ピラジン-2-イル、インダゾール-3-イル、ベンズイミダゾール-2-イル、ベンゾチアゾール-2-イル、ベンズオキサゾール-2-イル、ベンゾイソチアゾール-3-イル、ベンゾイソキサゾール-3-イル、キノリン-2-イル、イソキノリン-1-イル、イソキノリン-3-イル、キナゾリン-2-イル、キナゾリン-4-イル、シンノリン-3-イル、フタラジン-1-イル、プリン-2-イル、プリン-6-イル、プリン-8-イル、キノキサリン-2-イル、プテリジン-2-イル、プテリジン-4-イル、プテリジン-6-イル、プテリジン-7-イル等が含まれる。

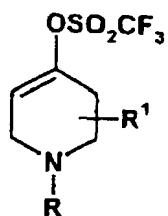
【0010】

ヘテロアリールハライド(II)のハライド部分は、クロロ、ブロモ、ヨードから選択する。ハライドがクロロであるヘテロアリールハライドが好ましい。ヘテロアリールハライド(II)は商業的に入手できるか、当業者に周知の技術により製造し得る。

【0011】

前述のように、トリフレート試薬は式III:

【化11】



(式中、R¹はC₁—C₄アルキルまたは窒素保護基であり、；そしてR²は水素またはC₁—C₆アルキルである)

の化合物である。窒素保護基は、第2級窒素原子による妨害なしに反応を進行させることを可能にし、その後除去してその第2級アミンを再生させるこれらの部分である。本発明の方法に有用な窒素保護基は当業者に周知である (Greene, Protective Groups in Organic Chemistry, 第2版、Wiley Interscience, New York (1991))。好ましい保護基はフェノキシカルボニルおよびC₁—C₄アルコキシカルボニル基、特にter-ブロキシカルボニルである。その必要なトリフレートを、対応するピペリジン-4-オンのエノレートを、適当なトリフレート化試薬、好ましくはN-フェニルトリフルオロメタシスルホニアミドと反応させることにより製造する。エノレートは、対応するピペリジン-4-オンの適当な塩基による処理によって、または対応する1, 2, 3, 4-テトラヒドロピペリジン-4-オンへの水素化物還元剤またはC₁—C₄アルキルグリニヤ試薬等の求核試薬の共役付加によって製造し得る。これらのピペリジン-4-オンおよび1, 2, 3, 4-テトラヒドロピペリジン-4-オンは商業的に入手し得るか、または当業者に周知の方法により製造し得る。

【0012】

ヘテロアリールハライド (II) およびトリフレート (III) は、典型的にはおよそ等モル量を加え、このモル比が好ましい。当業者は、必要な場合または望ましい場合、他の試薬に対していずれかの試薬のモル過剰を用いてもよいことを理解するであろう。

【0013】

本発明の方法のためのパラジウム触媒は、トリス(ジベンジリデンアセトン)

ジパラジウム(0)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、およびテトラキス(メチルジフェニルホスフィン)一パラジウム(0)等のパラジウム(0)触媒でなければならない。パラジウム(0)触媒がリガンドに対して錯化する場合、少くとも1つまたは複数のリガンドは所望なら不溶性の固体支持体に結合していてもよい。好ましくはパラジウム触媒はテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)である。パラジウム触媒は、基質の量に基いて約2～約25モルパーセント存在してもよい。約5～約10モル%の範囲のパラジウム触媒量が好ましく、約5モル%は本発明の方法に最も好ましい。

【0014】

本発明の方法に用いるヘキサ(C_1-C_6 アルキル)ジスズは、基質に対して少くとも約1モル当量の該試薬が存在する限り重要ではない。好ましい量およびジスズ試薬は基質と約等モル量であり、好ましいジスズ試薬はヘキサメチルジスズである。そのジスズ試薬は商業的に入手可能か、または当業者に周知の方法により製造し得る。

【0015】

本発明の方法に用いる塩化リチウムは基質に対して過剰に用いる。基質に対して約2～約10倍モル過剰の塩化リチウムを用い得る。約2～約5のモル過剰が好ましく、約3倍のモル過剰が最も好ましい。本発明の方法に用いる塩化リチウムは無水であるべきである。ここで無水とは塩化リチウムが本発明の方法を促進するため水を含まないことを意味する。

【0016】

本発明の方法に有用な反応媒体は、十分量の基質を溶解し反応が進行することができねばならない。本発明の方法の反応媒体として有用な有機溶媒には、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテルおよびメチルtert-ブチルエーテル等のエーテルを含む。好ましい溶媒はジオキサンである。ジオキサンは無水であることが好ましく、ここで無水とはジオキサンが水を含まず、本発明の方法が進行できることを意味する。反応媒体を本発明の方法での使用前に脱酸素することも好ましい。脱酸素は、窒素またはアルゴン等の不活性ガスを反応媒体にバーリングすることにより達成し

得る。反応媒体は窒素で脱酸素することが好ましい。

【0017】

本発明の方法は、選択した反応媒体における個々の基質の溶解性に依存して、約0.05～約1モル濃度の基質という大きい濃度範囲で行い得る。十分量の基質が反応媒体に可溶で反応が進行する限り、反応は基質のスラリーで行ってもよい。好ましくは該方法は約0.4～1モル濃度で行う。約0.4～約0.8モル濃度が好ましい。

【0018】

R^1 が窒素保護基である式Iの1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジンは対応する第2級アミンの製造のための有用な中間体である。脱保護工程は当業者に周知の方法により行い得る。例えば、tert-ブトキシカルボニル基をトリフルオロ酢酸での処理により除去し得る。従って、本発明の方法は、 R^1 が窒素保護基である式Iの化合物を脱保護して対応する2級アミンを得ることを更に含む。

【0019】

式Iの中間体1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジンを用いて、炭素上のパラジウムのような貴金属触媒上での水素化により式IVの対応するピペリジンを製造し得る。ヘテロアリール部分がプロモ基で置換されている場合、炭素上の硫化白金、酸化白金、または炭素上の硫化白金の酸化白金との混合触媒系等の水素化触媒を用いて、テトラヒドロピリジニル2重結合の還元の間のプロモ置換基の水素化分解を防止する。水素化の溶媒はメタノールまたはエタノール等の低級アルコール、テトラヒドロフラン、またはテトラヒドロフランおよび酢酸エチルの混合溶媒系よりなり得る。水素化は、20～80p.s.i.、好ましくは50～60p.s.i.の初期水素圧、好ましくは周囲温度～40°Cで1時間～3日間行い得る。具体的な基質に依存して反応を完結させるために水素の更なる添加が必要かも知れない。触媒を濾過により除去した後、減圧下に反応溶媒を濃縮することにより、この方法で製造したピペリジンを単離する。回収された生成物を次の工程に直接用いてもよいし、クロマトグラフィーにより若しくは適当な溶媒からの再結晶により更に精製してもよい。

【0020】

水素化に対する代替として、1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジンを、所望ならトリエチルシランで処理することにより、対応するピペリジンに変換してもよい。1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジンをトリフルオロ酢酸に溶解し、それに過剰の、1. 1～10. 0当量のトリエチルシランを加える。反応混合物をおよそ周囲温度で約1～約48時間攪拌し、その時点で反応混合物を減圧下に濃縮する。残渣を次に2N水酸化ナトリウムまたはカリウムで処理し、その混合物をジクロロメタンまたはジェチルエーテル等の水と混和しない溶媒で抽出する。得られたピペリジンを、必要または望ましい場合、標準的方法により精製してもよい。R¹が窒素保護基である得られたピペリジンは上述のように除去して、対応する第2級アミンを得てもよい。当業者は、必要および望みに応じて、2重結合の還元前、またはその後に脱保護を行い得ることを理解するであろう。従って、本発明は、1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン2重結合を還元して、対応するピペリジンを製造し、そしてR¹が窒素保護基である場合には脱保護することを更に含む方法をも提供する。

【0021】

本発明の方法を、以下の製造例および実施例により説明する。それらは本発明の範囲を限定することを意図するものではない。

【0022】

製造例 I

1-フェノキシカルボニル-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピペリジン-4-オン

30mLのテトラヒドロフラン中の1. 5g (13. 7mMol) の4-メトキシピリジンおよび4. 6mL (13. 7mMol) のメチルマグネシウムクロライドの溶液を-23°Cまで冷却し、その時点で1. 72mL (13. 7mMol) のフェニルクロロホルムートを加えた。反応混合物を20分間攪拌し、次に10%塩酸中に注ぎ込み、室温で10分間攪拌した。この混合物を次にジェチルエーテルでよく抽出した。エーテル抽出物を一緒にし、塩化ナトリウム飽和水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーにかけ、9:1ヘキサン:酢酸エチルで溶出させた

。生成物を含む画分を一緒にし、減圧下に濃縮し、標記化合物 1. 54 g (4.9 %) を白色固体として得た。

【0023】

製造例 I I

1, 2-ジメチルピペリジン-4-オン

エチル3-(N-メチルアミノ)ブタノエート

479. 2 mL (0. 958 mol e) のメチルアミン (テトラヒドロフラン中 2M) の溶液を 99. 44 g のエチルクロトネートに攪拌しながら添加した。室温で 5 日攪拌後、反応混合物を減圧下に濃縮してテトラヒドロフランを除いた。残留物を蒸留して 2 分画で所望の生成物 91. 25 g (72%) を得た。

MS (FD) : m/e = 145 (M⁺)

元素分析 (C₇H₁₅NO₂として計算)

理論値 ; C, 57. 90 ; H, 10. 41 ; N, 9. 65

測定値 ; C, 57. 61 ; H, 10. 66 ; N, 9. 88

【0024】

エチル3-(N-メチル-N-(2-エトキシカルボニルエター-1-イル)アミノ)ブタノエート

54. 4 g (0. 374 mol e) のエチル3-(N-メチルアミノ)ブタノエートおよび 100 g (0. 999 mol e) のアクリル酸エチルの混合物を 110°C で攪拌しながら 18 時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、次に減圧下に蒸留して、6. 17 g (67. 1%) の所望の化合物を得た。

沸点 = 93 ~ 100°C (0. 12 mmHg)

MS (FD) : m/e = 245 (M⁺)

元素分析 (C₁₂H₂₃NO₄として計算)

理論値 ; C, 58. 75 ; H, 9. 45 ; N, 5. 71

測定値 ; C, 59. 02 ; H, 9. 65 ; N, 6. 00

【0025】

環化/脱カルボキシリ化

150 mL のベンゼン中の 43. 0 g (0. 175 モル) のエチル3-(N-

メチル-N-(2-エトキシカルボニルエター-1-イル)アミノ)ブタノエートの溶液を、100mLのベンゼン中の5.6g(0.14mol)の水素化ナトリウム(鉱油中の60%分散液)の攪拌した懸濁液に室温で滴下した。このゼラチン状混合物に、さらに250mLのベンゼンおよび3.5g(0.088mol)の水素化ナトリウム(鉱油中の60%分散液)を加え、混合物を還流温度で2時間加熱した。次に反応混合物を室温まで冷却し、濃塩酸の添加により酸性化した。相分離を行い、有機層を100mLの5N塩酸で3回抽出した。一緒にした水層を室温で18時間静置し、次に4時間還流温度で加熱した。反応混合物を0°Cに冷却し、50%NaOH水溶液で塩基化(pH約14)した。混合物を200mLのジクロロメタンで4回抽出した。一緒にした有機抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥し、次に減圧下に濃縮して、22.2gの褐色の油を得た。この残存の油をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、痕跡量の水酸化アンモニウムを含むジクロロメタン中の5%メタノールで溶出させた。生成物を含むことが示された画分と一緒にし、減圧下に濃縮し、18.7gの油を得た。この油を分別蒸留し、10.2g(46%)の標記化合物を得た。

MS(FD) : $m/e = 127$ (M^+)

元素分析 ($C_7H_{13}NO$ として計算)

理論値 : C, 66.10 ; H, 10.30 ; N, 11.01

測定値 : C, 65.80 ; H, 10.44 ; N, 11.04

【0026】

製造例 III

1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリドン

0°Cのジオキサン／水中の9.0g(61.5mMol)の4-ピペリドン塩酸塩一水和物の溶液を炭酸ナトリウム水溶液および14.4g(68mMol)の2,2-ジメチルプロパン酸無水物(BOC無水物)で連続的に処理した。得られたスラリーを室温で18時間激しく攪拌した。次に反応生成物を減圧下に濃縮し、残渣を酢酸エチルで稀釈した。この混合物を1.5Mの硫酸水素ナトリウム水溶液で、pHが約2になる迄処理した。層分離を行い、有機層を塩化ナトリウム飽和水溶液で洗滌し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮し、9.8g

(80%) の標記化合物を黄褐色固体として得た。

元素分析 ($C_{10}H_{17}NO_3$ として計算)

理論値 : C, 60.28 ; H, 8.60 ; N, 7.03

測定値 : C, 60.12 ; H, 8.54 ; N, 7.11

MS (m/e) : 199 (M^+)

【0027】

製造例 I V

1-フェノキシカルボニル-2-メチル-4-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン

テトラヒドロフラン中の 11.47 g (49.8 mMol) の 1-フェノキシカルボニル-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピペリジン-4-オンの溶液を -23°Cまで冷却し、その時点で 54.8 mL (54.8 mMol) の L-セレクトライド (テトラヒドロフラン中 1.0 M) を添加ロートから滴下した。反応混合物を 2 時間攪拌し、次にテトラヒドロフラン中の 18.69 g (52.3 mMol) の N-フェニルトリフルオロメタンスルホンイミドを滴下し、得られた混合物を室温で 18 時間攪拌した。反応混合物を次に減圧下に濃縮し、残渣をジエチルエーテルに溶解した。エーテル抽出物と一緒にし、塩化ナトリウム飽和水溶液で洗滌し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーにかけ、9 : 1 ヘキサン : 酢酸エチルで溶出した。生成物を含む画分と一緒にし、減圧下に濃縮し、9.46 g (52%) の標記化合物を黄色油として得た。

【0028】

実施例 1

4-(キノリン-2-イル)-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン

1-tert-ブトキシカルボニル-4-(キノリン-2-イル)-1, 2, 3, 6-
-テトラヒドロピリジン

ジオキサン中の 0.800 g (4.9 mMol) の 2-クロロキノリン、1.62 g (4.9 mMol) の 1-tert-ブトキシ-4-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン、1.75 g (4.9 m

M o 1) のヘキサメチルジスズ、0. 622 g (14. 7 mM o 1) の無水塩化リチウムおよび0. 283 g (0. 24 mM o 1) のテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)の混合物を還流温度で約16時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、次にフッ化カリウム飽和水溶液に注ぎ入れた。次にその混合物を酢酸エチルで稀釈し、約2時間攪拌した。層分離を行い、有機層を塩化ナトリウム飽和水溶液で洗滌し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーにかけ、約6%の酢酸エチルを含むヘキサンで溶出した。生成物を含む画分を一緒にし、減圧下に濃縮し、0. 632 g の所望の化合物をうすい黄色の油として得た。

【0029】

脱保護

0. 632 g (2. 0 mM o 1) の1-tert-ブトキシカルボニル-4-(キノリン-2-イル)-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン、5 mLのトリフルオロ酢酸、1滴のチオフェノール、および5 mLのジクロロメタンの混合物を室温で約5時間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮し、残渣を酢酸エチルと2 N水酸化ナトリウム間に分配した。相分離を行い、有機層を塩化ナトリウム飽和水溶液で洗滌し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に濃縮し、0. 268 g (63%) の標記化合物を淡黄色のワックスとして得た。

一部を分析のためシュウ酸塩に変換した。

MS (FD) : m/e = 210 (M⁺)

元素分析 (C₁₄H₁₄N₂ · C₂H₂O₄として計算)

理論値 : C, 63. 99 ; H, 5. 37 ; N, 9. 33

測定値 : C, 64. 13 ; H, 5. 60 ; N, 9. 57

【0030】

実施例2

1-tert-ブトキシカルボニル-4-(ピリジン-2-イル)-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン

0. 52 g (4. 6 mM o 1) の2-クロロピリジンおよび1. 53 g (4. 6 mM o 1) の1-tert-ブトキシ-4-トリフルオロメタンスルホニルオキシ

-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジンで出発して、実施例1に記載したのと実質的に同じ方法で0.59g(49%)の標記化合物を製造した。

【0031】

実施例3

1-tert-ブトキシカルボニル-4-(ピリミジン-2-イル)-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン

0.175g(1.5mMol)の2-クロロピリミジンおよび0.559g(1.7mMol)の1-tert-ブトキシ-4-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジンで出発して、実質的に実施例1に記載の方法により、0.128g(32%)の標記化合物を灰色がかった白色固体として製造した。

融点=82~84°C

元素分析(C₁₄H₁₉N₃O₂として計算)

理論値: C, 64.35; H, 7.33; N, 16.08

測定値: C, 64.53; H, 7.29; N, 16.23

【0032】

実施例4

1-tert-ブトキシカルボニル-4-(6-フェニルピリダジン-3-イル)-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン

0.226g(1.2mMol)の6-フェニル-3-クロロピリダジンおよび0.413g(1.25mMol)の1-tert-ブトキシ-4-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジンで出発して、実質的に実施例1に記載の方法により、0.200g(50%)の標記化合物を灰色がかった白色固体として製造した。

融点=152~154°C

元素分析(C₂₀H₂₃N₃O₂として計算)

理論値: C, 71.19; H, 6.87; N, 12.45

測定値: C, 71.27; H, 6.65; N, 12.39

【0033】

実施例5

1-tert-ブトキシカルボニル-4-(6-メトキシキノリン-2-イル)-1,
2, 3, 6-テトラヒドロピリジン

0.250 g (1.3 mMol) の2-クロロ-6-メトキシキノリンおよび
0.472 g (1.4 mMol) の1-tert-ブトキシ-4-トリフルオロメタ
ンスルホニルオキシー-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジンで出発して、実質
的に実施例1に記載の方法により 0.162 g (37%) の標記化合物をワックス
状固体として製造した。

融点 = 85 ~ 87°C

元素分析 (C₂₀H₂₄N₂O₃として計算)

理論値 : C, 70.57 ; H, 7.11 ; N, 8.23

測定値 : C, 70.30 ; H, 7.22 ; N, 8.17

【0034】

実施例6

1-tert-ブトキシカルボニル-4-(ベンズイミダゾール-2-イル)-1,
2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-0.25水和物

0.203 g (1.3 mMol) の2-クロロベンズイミダゾールおよび 0.
466 g (1.4 mMol) の1-tert-ブトキシ-4-トリフルオロメタンス
ルホニルオキシー-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジンで出発して、実質的に
実施例1に記載の方法により 0.042 g (11%) の標記化合物をワックス状
固体として製造した。

融点 = 215 ~ 216°C

元素分析 (C₁₇H₂₁N₃O₂ · 0.25H₂Oとして計算)

理論値 : C, 67.19 ; H, 7.13 ; N, 13.83

測定値 : C, 66.85 ; H, 7.13 ; N, 13.24

【0035】

実施例7

1-tert-ブトキシカルボニル-4-(1-tert-ブトキシカルボニルベンズイ
ミダゾール-2-イル)-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-0.25水和

物

0.380 g (1.5 mMol) の 1-tert-ブトキシカルボニル-2-クロロベンズイミダゾールおよび 0.524 g (1.6 mMol) の 1-tert-ブトキシー-4-トリフルオロメタンスルホニルオキシー-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジンで出発して、実質的に実施例1に記載の方法により 0.159 g (27%) の標記化合物を製造した。

融点 = 92 ~ 93°C

元素分析 ($C_{22}H_{29}N_3O_4 \cdot 0.25H_2O$ として計算)

理論値 : C, 65.41; H, 7.36; N, 10.40

測定値 : C, 65.49; H, 7.24; N, 10.96

【0036】

実施例8

1-tert-ブトキシカルボニル-4-(キノキサリン-2-イル)-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン

0.264 g (1.6 mMol) の 2-クロロキノキサリンおよび 0.587 g (1.8 mMol) の 1-tert-ブトキシー-4-トリフルオロメタンスルホニルオキシー-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジンで出発して、実質的に実施例1に記載の方法により、0.369 g (74%) の標記化合物をうすいオレンジ色のワックス状固体として製造した。

融点 = 93 ~ 95°C

元素分析 ($C_{18}H_{21}N_3O_2$ として計算)

理論値 : C, 69.43; H, 6.80; N, 13.49

測定値 : C, 69.57; H, 6.74; N, 13.56

【0037】

実施例9

1-tert-ブトキシカルボニル-4-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン

0.204 g (1.3 mMol) の 2-クロロベンゾオキサゾールおよび 0.487 g (1.47 mMol) の 1-tert-ブトキシー-4-トリフルオロメタン

スルホニルオキシー-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジンで出発して、実質的に実施例1に記載の方法により0.196g(4.9%)の標記化合物を白色固体として製造した。

融点=129~132°C

元素分析 ($C_{17}H_{20}N_3O_3$ として計算)

理論値: C, 67.98; H, 6.71; N, 9.33

測定値: C, 67.79; H, 6.70; N, 9.62

【0038】

実施例10

1-tert-ブトキシカルボニル-4-(ベンゾチアゾール-2-イル)-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン

0.214g(1.3mMol)の2-クロロベンゾチアゾールおよび0.462g(1.39mMol)の1-tert-ブトキシ-4-トリフルオロメタンスルホニルオキシー-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジンで出発して、実質的に実施例1に記載の方法によって0.232g(5.8%)の標記化合物を灰色がかった白色固体として製造した。

融点=105~107°C

元素分析 ($C_{17}H_{20}N_3O_2S$ として計算)

理論値: C, 64.53; H, 6.37; N, 8.85

測定値: C, 64.37; H, 6.24; N, 8.67

【0039】

実施例11

4-(4-クロロベンゾチアゾール-2-イル)-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン

1-tert-ブトキシカルボニル-4-(4-クロロベンゾチアゾール-2-イル)
-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン

2.0g(10mMol)の2, 4-ジクロロベンゾチアゾールおよび3.58g(10.8mMol)の1-tert-ブトキシ-4-トリフルオロメタンスルホニルオキシー-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジンで出発して、実質的に実

施例1に記載の方法により、2.16 g (63%) の所望の化合物を淡黄色ワックス状固体として製造した。

融点=98~101°C

元素分析 ($C_{17}H_{19}N_2O_2SCl$ として計算)

理論値: C, 58.20; H, 5.46; N, 7.98

測定値: C, 58.43; H, 5.55; N, 8.01

【0040】

脱保護

0.805 g (2.3 mMol) の1-tert-ブトキシカルボニル-4-(4-クロロベンゾチアゾール-2-イル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジンで出発して、実質的に実施例1に記載の方法により0.497 g (86%) の標記化合物を灰色がかった白色固体として製造した。

融点=112~114°C

MS (FD) : $m/e = 250$ (M^+)

元素分析 ($C_{12}H_{11}N_2SCl$ として計算)

理論値: C, 57.48; H, 4.42; N, 11.17

測定値: C, 57.78; H, 4.48; N, 11.04

【0041】

実施例12

4-(6-クロロベンゾチアゾール-2-イル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン

1-tert-ブトキシカルボニル-4-(6-クロロベンゾチアゾール-2-イル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン

2.0 g (10 mMol) の2,6-ジクロロベンゾチアゾールおよび3.91 g (11.8 mMol) の1-tert-ブトキシ-4-トリフルオロメタンスルホニルオキシー-1,2,3,6-テトラヒドロピリジンで出発して、実質的に実施例1に記載の方法により1.77 g (51%) の所望の化合物をワックス状固体として製造した。

元素分析 ($C_{17}H_{19}N_2O_2SCl$ として計算)

理論値：C, 58.20 ; H, 5.46 ; N, 7.98

測定値：C, 57.90 ; H, 5.48 ; N, 8.01

【0042】

脱保護

0.408g (1.2mMol) の1-tert-ブトキシカルボニル-4-(6-クロロベンゾチアゾール-2-イル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジンで出発して、実質的に実施例1に記載の方法により0.158g (54%) の標記化合物を灰色がかった白色固体として製造した。

融点=125°C

MS (FD) : m/e = 250 (M⁺)

元素分析 (C₁₂H₁₁N₂SClとして計算)

理論値：C, 57.48 ; H, 4.42 ; N, 11.17

測定値：C, 57.19 ; H, 4.63 ; N, 11.01

【0043】

実施例13

1-tert-ブトキシカルボニル-4-(4-メチルベンゾチアゾール-2-イル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン

0.227g (1.2mMol) の2-クロロ-4-メチルベンゾチアゾールおよび0.409g (1.3mMol) の1-tert-ブトキシ-4-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-1,2,3,6-テトラヒドロピリジンで出発して、実質的に実施例1に記載の方法によって0.254g (64%) の標記化合物を灰色がかった白色のワックス状固体として製造した。

元素分析 (C₁₈H₂₂N₂O₂SClとして計算)

理論値：C, 65.43 ; H, 6.71 ; N, 8.48

測定値：C, 65.68 ; H, 6.57 ; N, 8.57

【0044】

実施例14

1-tert-ブトキシカルボニル-4-(4-メトキシベンゾチアゾール-2-イル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン

0. 231 g (1. 2 mMol) の 2-クロロ-4-メトキシベンゾチアゾールおよび 0. 403 g (1. 2 mMol) の 1-tert-ブトキシ-4-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジンで出発して、実質的に実施例 1 に記載の方法によって 0. 191 g (48%) の標記化合物を灰色がかった白色固体として製造した。

元素分析 ($C_{18}H_{22}N_2O_3S$ として計算)

理論値 : C, 62.40 ; H, 6.40 ; N, 8.09

測定値 : C, 62.23 ; H, 6.25 ; N, 8.06

【0045】

実施例 15

1-tert-ブトキカルボニル-4-(5-ニトロベンゾチアゾール-2-イル)-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン半水和物

0. 130 g (0. 6 mMol) の 2-クロロ-5-ニトロベンゾチアゾールおよび 0. 211 g (0. 64 mMol) の 1-tert-ブトキシ-4-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジンで出発して、実質的に実施例 1 に記載の方法により 0. 031 g (14%) の標記化合物を淡黄色のワックス状固体として製造した。

元素分析 ($C_{17}H_{19}N_3O_4S \cdot 0.5H_2O$ として計算)

理論値 : C, 55.12 ; H, 5.44 ; N, 11.34

測定値 : C, 55.36 ; H, 5.31 ; N, 11.07

【0046】

実施例 16

1-tert-ブトキカルボニル-4-(プリン-6-イル)-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン

0. 256 g (1. 7 mMol) の 6-クロロプリンおよび 0. 579 g (1. 7 mMol) の 1-tert-ブトキシ-4-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジンで出発して、実質的に実施例 1 に記載の方法により、0. 097 g (回収した出発物質をベースにして 21%) の標記化合物を淡褐色の泡状物として製造した。

融点 = 84°C

元素分析 ($C_{15}H_{19}N_5O_2$ として計算)

理論値 : C, 59.79 ; H, 6.35 ; N, 23.24

測定値 : C, 59.54 ; H, 6.30 ; N, 23.41

【0047】

実施例 17

4-(6-クロロベンゾチアゾール-2-イル) ピペリジン

1-tert-ブトキシカルボニル-4-(6-クロロベンゾチアゾール-2-イル)
ピペリジン

20 mL メタノール中の 0.939 g (2.7 mMol) の 1-tert-ブトキシカルボニル-4-(6-クロロベンゾチアゾール-2-イル) -1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジンおよび触媒量の酸化白金の混合物を室温で約1気圧の水素下で約3時間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮し、残渣を最小容量の酢酸エチルに溶解した。この混合物をシリカゲルのベッドに通し、酢酸エチルおよびヘキサンの 1 : 1 混合物で溶出した。濾液を減圧下に濃縮して、0.663 g (70%) の所望の化合物を淡褐色油として得た。

【0048】

脱保護

0.663 g (1.9 mMol) の 1-tert-ブトキシカルボニル-4-(6-クロロベンゾチアゾール-2-イル) ピペリジンで出発して、実質的に実施例 14 に記載の方法により 0.263 g (55%) の標記化合物を灰色がかった白色の固体として製造した。

融点 = 115 ~ 117°C

MS (FD) : m/e = 252 (M⁺)

【0049】

実施例 18

1-tert-ブトキシカルボニル-2-メチル-4-(4,5-ジメチルベンゾチアゾール-2-イル) -1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン

1.30 g (6.58 mMol) の 2-クロロ-4,5-ジメチルベンゾチア

ゾールおよび2. 28 g (6. 58 mMol) の1-tert-ブトキシ-4-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジンで出発して、実質的に実施例1に記載の方法により、1. 0 g (4.3%) の標記化合物を油状半固体として製造した。

MS (イオンスプレー) : $m/e = 360.5$ (M^+)

【0050】

実施例19

1-tert-ブトキカルボニル-2-メチル-4-(5, 6-ジメチルベンゾチアゾール-2-イル)-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン

1. 00 g (5. 06 mMol) の2-クロロ-5, 6-ジメチルベンゾチアゾールおよび1. 74 g (5. 06 mMol) の1-tert-ブトキシ-4-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジンで出発して、実質的に実施例1に記載の方法により、0. 89 g (4.9%) の標記化合物を油状半固体として製造した。

MS (イオンスプレー) : $m/e = 360.5$ (M^+)

【0051】

実施例20

1-tert-ブトキカルボニル-2-メチル-4-(4, 6-ジフルオロベンゾチアゾール-2-イル)-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン

1. 50 g (7. 30 mMol) の2-クロロ-4, 6-ジフルオロベンゾチアゾールおよび2. 52 g (7. 30 mMol) の1-tert-ブトキシ-4-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジンで出発して、実質的に実施例1に記載の方法により、1. 49 g (5.6%) の標記化合物を油状半固体として製造した。

MS (イオンスプレー) : $m/e = 366$ (M^+)

【0052】

本発明の方法により利用できる化合物は薬理学的に活性な化合物の製造のための有用な中間体である。本発明の方法により利用できる化合物のあるものはセロトニン再取り込みの阻害剤である。セロトニンの再取り込みを阻害する化合物の

有効性はパロキセチン結合アッセイにより測定されており、その有用性はWong等、Neuropsychopharmacology, 8, 23-33 (1993) により示されている。ラットの大脳皮質からのシナプトソーム調製品を、断頭により殺した100～150gのSprague-Dawleyラットの脳から調製した。その大脳皮質を0.32Mシュクロースおよび20μMグルコースを含む9容量の媒体中でホモジナイズした。その調製品を50容量の冷反応媒体（50μM塩化ナトリウム、50μM塩化カリウム、pH 7.4）中でホモジナイズし、50,000gで10分間遠心分離することにより、遠心後再懸濁した。その方法を2回繰返し、第2洗浄および第3洗浄の間に37℃で10分間インキュベートした。得られたペレットを使用するまで-70℃で貯蔵した。³H-パロキセチンの5-HT取り込み部位への結合を、適当な薬剤濃度、0.1nM ³H-パロキセチンおよび大脳皮質膜（50μgタンパク質／試験管）を含む2mlの反応媒体中で行った。試料は37℃で30分間インキュベートした；1μMのフルオキセチンを含む試料を用いて³H-パロキセチンの非特異的結合を測定した。インキュベーション後、0.05%のポリエチミンに使用前1時間浸漬したWhatman GF/Bフィルターで濾過した。約4mlの冷トリス緩衝液（pH 7.4）を加え、アスピレートし、試験管を更に3回すすぐことにより細胞ハーベスターを用いた。フィルターを次に10mlのシンチレーション液を含むシンチレーションバイアル中に置き、放射能を液体シンチレーション分光光度法により測定した。

本発明の方法により利用できるある化合物をこのアッセイで試験し、セロトニン再取り込みの阻害剤であることを見出した。実施例12の化合物は、20.9nMοlのK_iを有することを見出した。

【0053】

すぐ上に記載した薬理学的活性は、本発明の方法により得られる化合物の薬学的有用性に対する機構的基礎を提供する。多くの医薬的有用性を以下に記載する。

【0054】

セロトニンの再取り込みを阻害する薬剤の投与によって多くの生理学的および治療的な利益が得られることが現在知られている。フルオキセチンがリーダーで

ある種類の薬剤による抑うつの処置は、多分過去10年間の最大の医学的ブレークスルーとなった。多くの変形がある抑うつは、過去におけるよりも一層一般大衆に明らかとなっている。抑うつは非常にダメージを与える障害であり、人口の驚くほど大きい割合を苦しめる障害であると現在認められている。自殺は抑うつの最も極端な症状であるが、何百万人の人が、それほど苦しまないが、苦痛と部分的または完全な無力に生き、彼らの苦痛によってその家族も同様に苦しめる。フルオキセチンの導入は抑うつの治療におけるブレークスルーとなり、抑うつは僅か10年前よりずっと容易に診断および治療される見込みがある。デュロキセチンは抑うつの治療のため臨床試験されており、その目的のための市販薬剤となる見込みがある。

【0055】

抑うつはしばしば他の病気および状態を伴い、そのような他の状態により引き起される。例えば、抑うつはパーキンソン病、HIV、アルツハイマー病、アナボリックステロイドの乱用に伴う。抑うつはいずれの物質の乱用にも伴い得、頭の傷、精神遅滞または卒中との組合せから、または組合せにおいて生ずる行動問題に伴い得る。そのすべての変形の抑うつは本発明の補助的治療方法および組成物による治療の好ましい標的である。

【0056】

強迫観念病は、非常に様々な程度および症状で現れ、必要のない儀式的行為を行う犠牲者の調節不可能な衝動により一般的に結び付けられる。合理的必要性または理由付けを越えて、獲得し、命令し、清める等の行為がその病気の外的特徴である。ひどく苦しんでいる患者はその病気により要求される儀式を行なう以外何もすることができない。フルオキセチンは強迫観念病の治療用に米国および他の国で承認されおり、有効であることが見出されている。

【0057】

肥満は米国においてしばしば起る状態である。フルオキセチンは肥満者が体重を失わせるのを可能にし、循環および心臓の状態そしてまた一般的安寧およびエネルギーに対して利益を生じる。

【0058】

多くの場合、ここに述べる病気は International Classification of Diseases、9版（ICD）、または Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders、改訂3版、American Psychiatric Association (DSM) 刊、に分類されている。そのような場合、ICDまたはDSMのコードナンバーを読者の便宜のため以下に提供する

抑うつ、ICD 296.2および296.3、DSM 296、294.80、293.82、293.83、310.10、318.00、317.00

片頭痛

痛み、特にニューロパシー的痛み

過食症、ICD 307.51、DSM 307.51

月経前症候群または後期黄体期症候群、DSM 307.90

アルコール中毒、ICD 305.0、DSM 305.00および303.90

タバコ乱用、ICD 305.1、DSM 305.10および292.00

パニック異常症、ICD 300.01、DSM 300.01および300.21

不安、ICD 300.02、DSM 300.00

外傷後症候群、DSM 309.89

記憶喪失、DSM 294.00

老齢痴呆、ICD 290

社会恐怖、ICD 300.23、DSM 300.23

注意不足活動亢進症、ICD 314.0

破壊的行動障害、ICD 312

衝動調節障害、ICD 312、DSM 312.39および312.34

境界人格障害、ICD 301.83、DSM 301.83

慢性疲労症候群

早漏、DSM 302.75

勃起困難、DSM 302.72

神経性食欲不振、ICD 307.1、DSM 307.10

睡眠障害、ICD 307.4

自閉症

無言症

トリコチロマニー

【国際調査報告】

BEST AVAILABLE COPY

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US99/13321

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
IPC(6) :C07D 401,04 US CL :546/167, 260, 153, 273.4, 271.7, 270.1; 544/333, 238, 284, 264 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 546/167, 260, 153, 273.4, 271.7, 270.1; 544/333, 238, 284, 264		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched NONE		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAS ONLINE, APS		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WUSTROW et al. Coupling of arylboronic Acid with a partially Reduced pyridine Derivative. Synthesis. November 1991, No. 11, pages 993-995.	1-2
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
<p>* Special categories of cited documents:</p> <ul style="list-style-type: none"> "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "B" earlier document published on or after the international filing date "C" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "D" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other event "E" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed 		
Date of the actual completion of the international search 09 AUGUST 1999	Date of mailing of the international search report 10 SEP 1999	
Name and mailing address of the ISA/US Commissioner of Patents and Trademarks Box PCT Washington, D.C. 20231 Facsimile No. (703) 305-3230	Authorized officer <i>JANE PAN</i> Telephone No. (703) 308-0196	

BEST AVAILABLE COPY

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No. PCT/US99/13521

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. Claims Nos.: because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. Claims Nos.: 3-9 because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 64(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

<input type="checkbox"/>	The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
<input type="checkbox"/>	No protest accompanied the payment of additional search fees.

フロントページの続き

(81)指定国 EP(AT, BE, CH, CY,
DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, I
T, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ
, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML,
MR, NE, SN, TD, TG), AP(GH, GM, K
E, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), E
A(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ
, TM), AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA
, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU,
CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, G
E, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS
, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, M
N, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU
, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM,
TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, Z
A, ZW

(72)発明者 ダニエル・ジェイムズ・コーク
アメリカ合衆国46254インディアナ州イン
ディアナポリス、ブラックリー・コート
6032番

Fターム(参考) 4C063 AA01 BB01 CC14 CC52 CC62
DD12 EE05